

Az országspecifikus FRAX-algoritmus által meghatározott 10 éves csípő- és major osteoporoticus törések valószínűségének vizsgálata 2-es típusú diabeteses férfiak csoportjában

PETHŐ Zsófia, KULCSÁR-JAKAB Éva, Onyeka UGO, MOLNÁR Zsuzsanna, KALINA Edit, BALOGH Ádám, PARAGH György, ANTAL-SZALMÁS Péter, KAPLÁR Miklós, BHATTOA HARJIT Pal



BONE METABOLISM AND THE 10-YEAR PROBABILITY OF HIP FRACTURE AND A MAJOR OSTEOPOROTIC FRACTURE USING THE COUNTRY SPECIFIC FRAX ALGORITHM IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

Célunk az országspecifikus FRAX-algoritmus által meghatározott 10 éves csípő- és a major osteoporoticus törések valószínűségének, a D-vitamin-ellátottságnak, csontsűrűségnek (bone mineral density, BMD) és a csontanyagcsere biokémiai markereinek vizsgálata volt 50 évesnél idősebb, 2-es típusú diabeteses (T2DM) férfiak csoportjában.

Meghatároztuk a FRAX által kalkulált 10 éves csípő- és major osteoporoticus törések valószínűségét, a 25-hidroxi-D-vitamin-szintet [25-(OH)-D], a csontanyagcsere markereit, a csontsűrűséget az L1–L4 csigolyákon (LS) és combnyakakon (FN) összesen 68, T2DM-ben szenvedő férfi esetében, és összehasonlítottuk ezeket az eredményeket életkorban illesztett férfiak eredményeivel (n=68).

A T2DM-csoportban az átlagéletkor 61,4 (51–78) év, a D-hypovitaminosis [25-(OH)-D <75 nmol/l] prevalenciája 59% volt. Az átlagos FRAX-csípőtörés és FRAX nagy osteoporoticus törés valószínűsége 0,7 (0–2,8) és 3,2 (0–8,5)%-nak adódott. Az FN-BMD (0,974 vs. 0,915 g/cm², p=0,008) és LS-BMD (1,221 vs. 1,068 g/cm², p<0,001) szignifikánsan magasabb volt a T2DM-csoportban, mint az egészséges, életkorban illesztett kontrollcsoportban. A 25-(OH)-D-vitamin (67,7 vs. 79,8 nmol/l, p<0,001), az I-es típusú keresztkötött kollagén C-telopeptid (β-CTX) (0,19 vs. 0,24 µg/l, p=0,004) és az oszteocalcin (13,3 vs. 15,7 µg/l, p=0,004) -szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a T2DM-csoportban. A FRAX által meghatározott csonttörés valószínű-

Objectives: Was to evaluate 10-year probability of hip fracture and a major osteoporotic fracture using the FRAX algorithm, vitamin D status, bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover in men over 50 years of age with type 2 diabetes (T2DM).

We compared FRAX-predicted 10-year fracture probability, levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D), markers of bone turnover and bone mineral density at L1–L4 (LS) and femur neck (FN) in 68 men with T2DM with an age- and gender-matched group (n=68).

The mean (range) age of the T2DM group was 61.4 (51–78) years. The prevalence of hypovitaminosis D (25-OH-D <75 nmol/L) was 59%. The mean (range) FRAX hip fracture and FRAX major osteoporotic fracture was 0.7 (0–2.8)% and 3.2 (0–8.5)%, respectively. BMD at the FN (0.974 gm/cm² vs. 0.915 gm/cm²; p = 0.008) and LS (1.221 gm/cm² vs. 1.068 gm/cm²; p < 0.001) was significantly higher in the T2DM cohort as compared to the healthy age matched males. 25-OH-vitamin D (67.7 nmol/L vs. 79.8 nmol/L; p < 0.001), crosslaps (0.19 µg/L vs. 0.24 µg/L; p = 0.004) and osteocalcin (13.3 µg/L vs. 15.7 µg/L; p = 0.004) were significantly lower in the T2DM group. There was no difference in FRAX-related fracture probability between the two groups.

The increased BMD in T2DM and the lack of inclusion of T2DM as a risk factor in the

dr. PETHŐ Zsófia: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék/
University of Debrecen, Department of Rheumatology; Debrecen
dr. KULCSÁR-JAKAB Éva, dr. Onyeka UGO, dr. MOLNÁR Zsuzsanna, dr. KALINA Edit, dr. ANTAL-SZALMÁS Péter, dr. BHATTOA HARJIT Pal (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet/
University of Debrecen, Department of Laboratory Medicine;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: harjit@med.unideb.hu
dr. BALOGH Ádám: Regionális Osteoporosis Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika/Regional Osteoporosis Center, Department of Obstetrics and Gynecology; Debrecen
dr. PARAGH György, dr. KAPLÁR Miklós: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet/University of Debrecen, Department of Internal Medicine; Debrecen

Érkezett: 2014. november 20.

Elfogadva: 2014. december 2.

ségei között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között.

Mivel tudatában vagyunk, hogy vizsgálatunk esetszáma korlátozott, feltételezzük, hogy a T2DM-csoportban lévő magasabb BMD és a T2DM mint másodlagos kockázati tényező kihagyása a FRAX-algoritmusból szolgálhatnak magyarázatul az irodalomban leírt és FRAX-kalkulált törés valószínűségei közötti diszkordanciára.

BMD, csontanyagcsere markerei, FRAX, férfiak, 2-es típusú diabetes mellitus, D-vitamin

FRAX algorithm are probable explanations for the discordance between literature-observed and FRAX-related fracture probabilities.

BMD, Bone markers, FRAX, Men, Type 2 diabetes, Vitamin D

Az osteoporosis a diabetes mellitusban szenvedő betegek legjelentősebb csontanyagcsere-betegsége (1–3). A csontegészséggel foglalkozó vizsgálatokban azt találták, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusos (T2DM-) betegek csontdenzitása általában magasabb, ugyanakkor arról is beszámoltak, hogy a csonttörés kockázata ebben a csoportban emelkedett (4–8). Számos elmélet született, hogy megmagyarázzák a diabeteses betegek megváltozott csontsűrűségét. Az egyik legelfogadottabb hipotézis szerint az inzulin csontanyagcserere kifejtett anabolikus hatásában keresendő a magyarázat. Az inzulinnak direkt és indirekt hatása is van a csontanyagcsereire. Az inzulin direkt hatását főleg egereken végzett állatkísérletekkel is alátámasztották, ahol streptozotocinnal indukált diabetes csontmineralizációs defektust okozott. Emellett az inzulinreceptor-hiányos egerek csontfelépülését zavartnak, a csontanyagcserejüket pedig alacsonyabbnak találták (9–11).

Fulzele és munkatársai kísérleteik során (12) azt találták, hogy az inzulinreceptor-hiányos egerekben az apoptózis nagyobb arányú, és a postnatalis trabecularis csontszerkezet-épülés is zavart. Inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) adása nem tudta megszüntetni az abnormalitásokat, és ez az inzulin IGF-1-től független direkt csonthatására is bizonyíték.

Ismert továbbá, hogy az osteoclastokon nagyszámú inzulinreceptor expresszálódik, és ez szabályozza a sejtproliferációt, alkalikusfoszfátáztermelést, kollagénszintézist és glükózfelvételt (13–17). Az osteoclastokon olyan inzulinreceptor is kimutatható, melynek stimulációja gátolja az osteoclasthatást (18). Ezt a feltételezést humán vizsgálati eredmények is megerősítik (19, 20). Az 1-es típusú diabetes mellitusszal (T1DM) szemben, ahol inzulinhoány okozza a betegséget, 2-es típusú cukorbetegség esetén inzulinrezisztencia áll fenn, és a következményes hyperinsulinaemia magyarázza a nagyobb csont-

sűrűséget T2DM esetén. Mivel az inzulinrezisztencia szelektíven a glükózfelvételre vonatkozik, a magas inzulinszint hatással van az osteoclastokra, mely a BMD növekedését eredményezi (21). Korábban egyes szerzők az inzulinszint és a BMD között pozitív korrelációt találtak, de találunk olyan közleményt is, ahol ezt nem tudták kimutatni (22–29).

Az inzulin az osteoblaston és osteoclaston kifejtett direkt hatásán kívül indirekt hatást is gyakorol a szexhormonkötő globulin (SHBG) szintjének csökkentésén keresztül, mely szabad ösztrogén- és tesztoszteronszint-emelkedést okoz, így vezet BMD-növekedéshez (30). Indirekt hatásaihoz tartozik még az IGF-1-kötő fehérje 1 szintjének csökkentése, mely növeli az osteoclast IGF-1-szenzitivitását. Az IGF-1 a parathormon (PTH) csonthatását befolyásolja, mely az inzulin és a PTH között szinergista hatást eredményez, továbbá indirekt szinergista hatása van a többi csontanyagcsereire anabolikus hatást kifejtő anyaggal (31, 32).

Mindazonáltal további vizsgálatok végzése szükséges ahhoz, hogy felmérjük az inzulin csontanyagcsereire kifejtett hatását diabeteses férfiak csoportjában.

A hyperglykaemiának számos negatív hatása lehet a csontanyagcsereire, mind rosszul kontrollált 1-es, mind 2-es típusú diabetes esetén. Az osteoblastok fő energiaforrása a glükóz, mely *in vitro* dóziszfüggő módon képes az osteoclastaktivitás fokozására (33). Ismert továbbá, hogy a hyperglykaemia számos csontban lévő fehérje, például az I. típusú kollagén nem enzimatisz glikolizációjához vezet, mely befolyásolja a csont minőségét (34, 35).

Diabeteses WBN/Kob patkánymodell vizsgálatával kimutatták, hogy a betegség során nőtt a csontban a glikolizáció indukálta nem enzimatisz keresztkötések (pentozidín) száma, míg a piridinolin és deoxipiridinolin által indukált enzimatisz keresztkötések száma egyidejűleg csökkent (36).

A diabeteses patkánymodell csontállománya nagymértékben tartalmazott pentozidint, és a biomechanikai jellemzőiben elmaradt a nem diabeteses kontrolltól, a hasonló BMD-érték ellenére. Ez arra enged következtetni, hogy a diabetesben zajló nagymértékű glikolizáció rossz csontminőséget okoz (34, 36). A hyperglykaemia további indirekt hatása a csontrendszerre a glycosuria miatti hypercalciuria, valamint a vércukorháztartás és PTH/D-vitamin közötti interakciókból adódik. Az orális cukorterhelés hatásának felmérésében azt találták, hogy egészséges nők esetében a hyperglykaemia hypocalcaemiát, hypercalciuriát és ezzel együtt járó PTH-szint-csökkentést eredményez (37). Egy a rosszul beállított, kórházban kezelt, T2DM-es betegek csontanyagcseréjét felmérő vizsgálatban megállapították, hogy a glykaemiás kontroll javulásával együtt csökken a vizelettel ürülő kalcium és foszfát mennyisége, csökken a szérum-D-vitamin-szint és emelkedik a szérumfoszfátszint, de a szérumkalcium- és PTH-értéket nem befolyásolja (38). Új-Zélandon végeztek egy keresztmetszeti vizsgálatot, mely során alacsonyabb D-vitamin-szintet, csökkent glükóztoleranciát igazoltak újonnan diagnosztizált T2DM-betegek esetében az életkorban, etnikai hovatartozásban és nemben illesztett egészséges kontrollokhoz képest (39). A T2DM környezeti etiológiai tényezőit felmérő, prospektív, populációs vizsgálatban az idős holland férfiak 39%-ánál találtak D-vitamin-hiányt (40). Érdekes eredménye a tanulmánynak, hogy a 75 grammos orális cukorterhelés során a görbe alatti terület és az összinzulinszint fordított arányosságban álltak a szérum-D-vitamin-szinttel (40).

A WHO által ajánlott csonttörési kockázatot felmérő rendszer (FRAX), amely az életkorból, testtömegindexből (BMI), szteroidhasználatból, dohányzásból, alkoholfogyasztásból, ismert osteoporosisból, rheumatoid arthritisből, korábbi csonttörésből és combnyak-BMD-ből kalkulálja a medencetörés és a major osteoporosisos törés 10 éves valószínűségét, alkalmas módszer a nagy kockázatú betegek kiszűrésére (41). Annak ellenére, hogy korábbi vizsgálatokban nagy előfordulási gyakoriságot találtak a D-vitaminhiányra és alacsony szintű csontanyagcsere-markerekre vonatkozóan, nem áll rendelkezésünkre 50 évesnél idősebb férfi csoportra vonatkozó adat (39, 40, 42–44). A csont egészségét jelző indikátorokat összevetettük a FRAX alapján kalkulált valószínűséggel 50 évesnél idősebb, T2DM-ben szenvedő férfiak csoportjában, és összehasonlítottuk egy véletlenszerűen kiválasztott egészséges, életkorban és nemben illesztett kontrollcsoport eredményeivel. Továbbá a

FRAX alapján kalkulált csonttörési valószínűséget összevetettük a T2DM-es betegek a irodalomban leírt csonttörési kockázatával.

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem, I. Számú Belgyógyászati Klinika járóbeteg-rendelésén megjelenő, azok a 2-es típusú diabetes mellitusos, 50 évesnél idősebb férfiak kerültek a vizsgálatunkba, akiknél korábban nem történt csontanyagcsere-vizsgálat. A betegek beválogatása 2009 szeptembere és 2010 szeptembere között zajlott. Írásbeli tájékoztatás utáni beleegyezést követően történtek a vizsgálatok. A Debreceni Egyetemi Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte a vizsgálatot. Gyakorlott nővér végezte a validált, napi kalciumbevitt felmérő (45) és az országspecifikus FRAX-kérdőívek kitöltését, a FRAX-index-számítást (41). A vérvétel D-vitaminra, oszteokalcinra, PTH-ra, CTX-re és P1NP-re egy éjszakán át tartó éhezést követően történt.

A kettős energiájú röntgensugár-elnyelődésen alapuló vizsgálatot (DEXA) a LUNAR Prodigy (GE-Lunar Corp., Madison, WI, USA) denzitóméterrel végeztük. A csontásványianyag-sűrűséget (BMD) az L1–L4 lumbalis csigolyákon (LS) és a femurnyakon (FN) mértük. Intézetünkben a mérési módszer variációs koeficiensét (CV) 0,8%-nak találtuk anatómiai csigolyafantom használatával. A BMD-t T-score-ban fejeztük ki, a gyártó által megadott (Németország) referenciaértékek alapján. A plazma-25-hidroxi-D-vitamin [25-(OH)-D] -meghatározás nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszerrel (HPLC, Jasco HPLC system, Jasco, Tokyo, Japán) és Bio-Rad reagens csomaggal (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) történt.

A szérumparathormon (PTH), oszteokalcin (OC), keresztkötött kollagén C-telopeptid (CTX) és I-es típusú teljes prokollagén aminoterminális propeptid (P1NP) elektrokemilumineszcens immunoassayvel került meghatározásra (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). Az interassay CV 25-(OH)-D-vitaminnál <3,5%, PTH esetén <7%, osteokalcinnál <4%, CTX-nél <7%, és P1NP esetében <6%, D-vitamin-hypovitaminosisnak a 75 nmol/l alatti értéket tekintettük, *Dawson-Hughes* és munkatársai ajánlása alapján (46).

A 2-es típusú cukorbetegség adatait életkorban és nemben illesztett, egészséges, a HunMen tanulmányban szereplő személyek adataival hasonlítottuk össze (47). A HunMen tanulmány a véletlenszerűen kiválasztott, kizárási és beválogatási kritériumoknak megfelelte-

tett egészséges férfiak populációjának csontanyagcsere-állapotát hivatott felmérni. Beválogatási feltételek: betöltött 50. életév, férfi és egészségesnek tartja magát. Kizárási kritériumok: ismert csontanyagcsere-betegség, vese- vagy májbetegség (a felső normálérték kétszeresénél nagyobb összbilirubin-, aszpartát-amino-transzferáz-, alanin-aminotranszferáz-, γ -glutamil-transzpeptidáz-, alkalikusfoszfatáz-, laktátdehidrogenáz-, kolinészteráz-, urea-, kreatinin- és húgysavszintek alapján megítélve), csontanyagcsere-re ható gyógyszerek szedése (kivéve: D-vitamin- és kalciumpótlás).

Leíró statisztikára az átlagértékeket, a tartományokat és standard deviációkat (SD) tüntettük fel. Az adatok megoszlásának vizsgálatát a Kolmogorov–Smirnov statisztikai próbával végeztük.

A vizsgált adatok megoszlásától függően adattainkat az életkorban és nemben illesztett kontrollokkal párosított t-próba vagy Wilcoxon signed-rank próba alkalmazásával hasonlítottuk össze. Az inzulinigényű és az inzulinigény nélküli 2-es típusú diabeteses betegeket a Mann–Whitney-féle U-teszt és a független minták t-próba használatával végeztük el. A McNemar- és a χ^2 -próbát is alkalmaztuk.

Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a $<0,05$ p-értékeket. A statisztikai elemzést az SPSS statisztikai program (IBM Corps., Armonk, NY, USA) 19.0-s verziójával végeztük.

Eredmények

A 2-es típusú cukorbetegség (n=68) átlagéletkora 61,4 (51–78) év volt. A D-vitamin-hypovitaminosis (D-vitamin <75 nmol/l) előfordulási gyakoriságát 59%-nak találtuk. A normál, osteopeniás és osteoporoticus betegek megoszlása a lumbalis csigolya T-score alapján 79,4, 17,6 és 2,9%, a combnyak-T-score alapján 62,5, 35,7 és 1,8% volt. A $\leq 2,5$ T-score-ral rendelkező betegek alacsony száma miatt ezeket a betegeket összevontuk az osteopeniás betegekkkel, így megalkotva az alacsony-BMD-jű csoportot.

Az alacsony BMD (T-score $<-1,0$) előfordulási gyakorisága az FN-BMD alapján 37,5%-nak, az LS-BMD alapján pedig 20,5%-nak adódott. Az átlagos (range) FRAX-kalkulált csípőtáji törés valószínűsége és a FRAX-kalkulált major osteoporoticus törés valószínűsége 0,7 (0–2,8) és 3,2 (0–8,5) %-os volt.

Egyváltozós analízist végezve azt találtuk, hogy a femurnyakon mért BMD-ben ($0,974 \pm 0,139$ vs. $0,915 \pm 0,099$ g/cm², $p=0,008$) és a lumbalis csigolyán meghatározott BMD-ben

($1,221 \pm 0,162$ vs. $1,068 \pm 0,137$ g/cm², $p<0,001$) szignifikáns különbség van a 2-es típusú cukorbetegség és az egészséges, életkorban illesztett férfiak között.

Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva D-vitamin- [79,8 (17–151) vs. 67,7 (11–164) nmol/l, $p<0,001$], oszteokalcin- [15,7 (5–31) vs. 13,3 (5–59) μ g/l, $p=0,004$], CTX-I- [0,24 (0,03–0,70) vs. 0,19 (0,01–0,78) μ g/l, $p=0,004$] és parathormon- [4,4 (1,9–10,2) vs. 3,9 (0,5–16,6) pmol/l, $p=0,03$] meghatározás során szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtunk a 2-es típusú cukorbetegség csoportjában. Ugyanakkor a FRAX-kalkulált törési valószínűség tekintetében nem volt kimutatható különbség a két csoport között (1. táblázat).

Szignifikáns összefüggést találtunk a D-hypovitaminosis és a 2-es típusú cukorbetegség között, és a D-vitamin-hiányos betegek esélyhányadosa (odds ratio, OR) 2-es típusú cukorbetegségre 2,311-nek adódott [1,147–4,656 95%-os megbízhatósági tartománnyal (confidence interval, CI)].

Az inzulinigényű betegeket hasonlítva az inzulinigény nélküli 2-es típusú cukorbetegségekkel a BMI-jük [29,2 (22,5–41,7) vs. 31,5 (25–39,7) kg/m²] és az FN-BMD-jük ($0,941 \pm 0,144$ vs. $1,009 \pm 0,127$ g/cm²) szignifikánsan alacsonyabb volt, miközben az oszteokalcinszint és a betegség fennállásának ideje az inzulinigényű T2DM-csoportban szignifikánsan magasabb volt. A FRAX-kalkulált törési valószínűségben nem volt kimutatható különbség a két csoport között (2. táblázat).

Megbeszélés

Keresztmetszeti, életkorban és nemben illesztett kontrollokkal végzett eset-kontroll vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az 50 évesnél idősebb 2-es típusú cukorbetegség LS- és FN-BMD-je magasabb, mint a kontrolljaiké. Az irodalmi adatokkal összhangban áll a magasabb LS- és FN-BMD-re vonatkozó megállapításunk (4–7).

A csontanyagcsere biokémiai markereinek szintje alapján az 50 évesnél idősebb, 2-es típusú diabeteses férfiak csontanyagcsereje alacsony, mely eredmény megfelel a korábban publikáltaknak (42–44). Lassult csontanyagcsere esetén a csontvesztés minimális és ez magyarázhatja a 2-es típusú cukorbetegség esetén talált magasabb BMD-értéket.

Populációs vizsgálatok a magasabb BMD ellenére emelkedett csonttörési kockázatot találtak T2DM-es betegek csoportjában (7, 8). A betegség szemészeti szövődménye miatti romló látás

1. táblázat. A résztvevők jellemzői

	2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő férfiak (n=68)	Egészséges férfiak (n=68)	p-érték
Életkor, évek (átlag, tartomány)	61,4 (51–78)	61,4 (51–78)	1,000
BMI, kg/m ² (átlag, tartomány)	30,3 (22,5–41,7)	28,7 (17,3–40,5)	0,019
FRAX, % (major osteoporoticus törés) (átlag, tartomány)	3,2 (0–8,5)	3,5 (1,4–11)	0,110
FRAX, % (csípőtáji törés) (átlag, tartomány)	0,7 (0–2,8)	0,9 (0,1–5,0)	0,128
LS-BMD, gm/cm ² (átlag ± SD)	1,221±0,162	1,068±0,137	<0,001
FN-BMD, gm/cm ² (átlag ± SD)	0,974±0,139	0,915±0,099	0,008
Előző nem traumatikus törés (n)	6 (8,8%)	6 (8,8%)	1,000
Szülei csípőtáji törés (n)	1 (1,5%)	3 (4,4%)	0,625
Jelenleg dohányzik (n)	16 (23,5%)	17 (25%)	1,000
Glükokortikoid-kezelés (n)	0	0	–
Rheumatoid arthritis (n)	0	0	–
Másodlagos osteoporosis (n)	0	0	–
Alkoholfogyasztás 3 vagy több egység/nap (n)	0	0	–
PTH, pmol/l (átlag, tartomány)	3,9 (0,5–16,6)	4,4 (1,9–10,2)	0,030
25-(OH)-D, nmol/l (átlag, tartomány)	67,7 (11–164)	79,8 (17–151)	<0,001
25-(OH)-D-szint <75 nmol/l	59% (n=40)	41% (n=28)	<0,001
OC, µg/l (átlag, tartomány)	13,3 (5–59)	15,7 (5–31)	0,004
CTX-I, µg/l (átlag, tartomány)	0,19 (0,01–0,78)	0,24 (0,03–0,70)	0,004
PINP, µg/l (átlag, tartomány)	33,7 (8,2–74,1)	40,7 (14,8–98,6)	0,079
Napi diétás kalciumbevétel, mg/nap (átlag, tartomány)	662 (122–1269)	648 (297–1270)	0,741

FRAX (major osteoporoticus törés): 10 éves valószínűség major osteoporoticus törésre (klinikai csigolya-, alkar-, csípőtáji vagy válltörés) országspecifikus WHO töréskockázat-becslés algoritmus alkalmazásával, FRAX (csípőtáji törés): 10 éves valószínűség csípőtáji törésre országspecifikus WHO töréskockázat-becslés algoritmus alkalmazásával, LS BMD: L1–L4 csigolya csont-ásványianyagsűrűség, FN-BMD: femur nyak csontásványianyagsűrűség, PTH: parathormon, 25-(OH)-D: 25-hidroxivitamin D, OC: oszteokalcin, CTX-I: I-es típusú keresztlinkötött kollagén C-telozeptid, PINP: I-es típusú teljes prokollagén aminoterminális propeptid

és az e miatti gyakoribb elesés is magyarázhatja a nagyobb töréskockázatot ebben a csoportban (48). A fehérjék glikolizációja miatti alacsony corticalis csontterősség és rossz csontminőség szintén oka lehet a nagyobb csonttörési kockázatnak cukorbetegség esetén (34, 49).

A csípőtáji törés és major osteoporoticus törés (klinikai csigolya-, alkar- vagy válltörés) országspecifikus, WHO által ajánlott, töréskockázatot felmérő algoritmus (FRAX) használatával kapott 10 éves valószínűségbecslése (41) olyan új módszer, amely jól használható a keresztmetszeti vizsgálatok során a töréskockázat és az ismert osteoporoticus kockázati tényezők közötti összefüggés elemzésére. Fontos megemlíteni, hogy a FRAX-algoritmusban az 1-es, de nem a 2-es típusú diabetes mellitus külön entitásként szerepel mint a szekunder osteoporosis kockázati tényezője.

Korábban idős, 2-es típusú cukorbeteg FRAX-kalkulált valószínűségének vizsgálatok arról számoltak be, hogy egy adott FRAX-értékkel rendelkező T2DM-es személynek nagyobb a töréskockázata, mint a nem diabetesesnek (6). Legutóbb Giangregorio és munkatársai (50) szá-

moltak be arról, hogy a FRAX alulbecsli a töréskockázatot cukorbetegknél, és ajánlást tettek arra, hogy a diabetes mint az osteoporosis független kockázati tényezője szerepeljen a FRAX-algoritmusban. Ugyanakkor ezeket (6, 50) a következtetéseket nagy populációs vizsgálatok alapján vonták le, és lehetséges, hogy a klinikai tényezők (szteroidszedés, osteoporosis kezelése és rheumatoid arthritis) zavaró szignifikáns különbségei a cukorbeteg és nem cukorbeteg kohorsza között torzították az eredményeiket, továbbá az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség nem szerepelt külön a Giangregorio és munkatársai által végzett vizsgálatban (50).

Ismert továbbá az is, hogy az inzulinkezelést kapók törési kockázata nagyobb betegségük komplexitása és az összetett kockázati tényezők jelenléte miatt, eredményeink alapján nem találunk szignifikáns különbséget a FRAX-értékben az inzulinos és a nem inzulinos T2DM-es férfiak között (50).

A D-vitamin-szint tekintetében eredményeink összhangban állnak a korábban 50 évesnél idősebb, T2DM-beteg férfiak körében kapott eredményeknek, amelyekben alacsonyabb D-

2. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek jellemzői

	2-es típusú diabeteses férfiak (n=68)		p-érték
	Nem inzulinkezeltek (n=33)	Inzulinkezeltek (n=35)	
Életkor, évek (átlag, tartomány)	60,9 (51–78)	61,9 (51–74)	0,479
BMI, kg/m ² (átlag, tartomány)	31,5 (25–39,7)	29,2 (22,5–41,7)	0,014
FRAX, % (major osteoporoticus törés) (átlag, tartomány)	3,1 (1,5–8,5)	3,3 (0–7,2)	0,370
FRAX, % (csípőtáji törés) (átlag, tartomány)	0,5 (0–2,6)	0,8 (0–2,8)	0,093
LS-BMD, gm/cm ² (átlag ± SD)	1,221 ± 0,140	1,220 ± 0,183	0,969
FN-BMD, gm/cm ² (átlag ± SD)	1,009 ± 0,127	0,941 ± 0,144	0,043
Előző nem traumatikus törés (n)	4 (12,1%)	2 (5,7%)	0,421
Szülei csípőtáji törés (n)	0	1 (2,9%)	1,000
Jelenleg dohányzik (n)	7 (21,2%)	9 (25,7%)	0,778
Glükokortikoid-kezelés (n)	0	0	–
Rheumatoid arthritis (n)	0	0	–
Másodlagos osteoporosis (n)	0	0	–
Alkoholfogyasztás 3 vagy több egység/nap (n)	0	0	–
PTH, pmol/l (átlag, tartomány)	3,4 (0,5–8,3)	4,4 (1,7–16,6)	0,100
25-(OH)-D, nmol/l (átlag, tartomány)	72,9 (14–164)	62,9 (11–123)	0,247
25-(OH)-D-szint <75 nmol/l	58% (n=18)	65% (n=22)	0,583
OC, µg/l (átlag, tartomány)	10,5 (5–25)	15,8 (6–59)	0,007
CTX-I, µg/l (átlag, tartomány)	0,17 (0,02–0,77)	0,21 (0,01–0,78)	0,105
PINP, µg/l (átlag, tartomány)	30,6 (8,2–63,9)	37 (16,8–74,1)	0,274
Napi diétás kalciumbevitel, mg/nap (átlag, tartomány)	663 (209–1121)	661 (122–1269)	0,973
Betegség fennállásának ideje, évek (átlag, tartomány)	8,9 (1–29)	13,5 (1–41)	0,013
HbA _{1c} , % (átlag, tartomány)	6,9 (5,3–8,8)	7,3 (5,7–9,9)	0,141
Glükóz (mmol/l)	9,2 (5–18)	9,8 (4,5–18,3)	0,631
Fruktózamin (µmol/l)	263,7 (215–342)	300,4 (247–405)	0,003

FRAX (major osteoporoticus törés): 10 éves valószínűség major osteoporoticus törésre (klinikai csigolya-, alkar-, csípőtáji vagy válltörés) országspecifikus WHO töréskockázat-becslés algoritmus alkalmazásával, FRAX (csípőtáji törés): 10 éves valószínűség csípőtáji törésre országspecifikus WHO töréskockázat-becslés algoritmus alkalmazásával, LS-BMD: L1–L4 csigolyacsontásványianyag-sűrűség, FN-BMD: femurnyak csontásványianyag-sűrűség, PTH: parathormon, 25-(OH)-D: 25-hidroxi-vitamin D, OC: oszteokalcin, CTX-I: I-es típusú kereszt-kötött kollagén C-telo-peptid, PINP: I-es típusú teljes prokollagén aminoterminális propeptid, HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}

vitamin-szintről számoltak be, valamint kimutatták a D-hypovitaminosis és a T2DM közötti összefüggést (39, 40).

A viszonylag kis esetszám ellenére ez az első vizsgálat, amelyben magasabb BMD és lassabb csontanyagcsere mellett nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a FRAX-kalkulált csonttöréskockázatban a kontrollokhoz képest, továbbá a módszeresen beválogatott egészséges, életkorban és nemben illesztett kontrollcsoport kiiktatta a járulékos kockázati

tényezők zavaró hatását a statisztikai elemzések-nél.

Következtetésekként, eredményeink azt sugallják, hogy a FRAX-kalkulált csonttörési valószínűség nincs összhangban az irodalmi adatokkal, mi szerint a T2DM-ben szenvedőknél magasabb a csonttörés előfordulási gyakorisága. Továbbá eredményünk is azt hangsúlyozza, hogy nemcsak az 1-es, hanem a 2-es típusú diabetes is szerepeljen mint független kockázati tényező a FRAX-algoritmusban.

Irodalom

- Schwartz AV. Diabetes mellitus: Does it affect bone? *Calcif Tissue Int* 2003;73:515-9.
- Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:261-8.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus – a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109: S493-S514.
- de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1713-20.

5. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005;165:1612-7.
6. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
7. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
8. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007;30:835-41.
9. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, Vigorita VJ, Devlin VJ, Beyer MM. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res* 1988;6:317-23.
10. Akune T, Ogata N, Hoshi K, et al. Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol* 2002;159:147-56.
11. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 2000;105:935-43.
12. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010;142:309-19.
13. Thomas DM, Hards DK, Rogers SD, Ng KW, Best JD. Insulin receptor expression in bone. *J Bone Miner Res* 1996;11:1312-20.
14. Wergedal JE, Baylink DJ. Characterization of cells isolated and cultured from human bone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;176:60-9.
15. Canalis EM, Dietrich JW, Maina DM, Raisz LG. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effects of insulin and glucagon. *Endocrinology* 1977;100:668-74.
16. Canalis E. Effect of hormones and growth factors on alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in cultured rat calvariae. *Metabolism* 1983;32:14-20.
17. Hahn TJ, Westbrook SL, Sullivan TL, Goodman WG, Halstead LR. Glucose transport in osteoblast-enriched bone explants: characterization and insulin regulation. *J Bone Miner Res* 1988;3:359-65.
18. Thomas DM, Udagawa N, Hards DK, et al. Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone* 1998;23:181-6.
19. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194-202.
20. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159:297-306.
21. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1997;325:938-48.
22. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 1993;265:E655-E659.
23. Smythe HA. Osteoarthritis, insulin and bone density. *J Rheumatol* 1987;14:91-3.
24. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42:735-8.
25. Sambrook PN, Eisman JA, Pocock NA, Jenkins AB. Serum insulin and bone density in normal subjects. *J Rheumatol* 1988;15:1415-7.
26. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460-4.
27. Birkeland KI, Hanssen KF, Torjesen PA, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:275-8.
28. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:283-7.
29. Peiris AN, Stagner JL, Plymate SR, Vogel RL, Heck M, Samols E. Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:279-82.
30. Lindsay R. Why do oestrogens prevent bone loss? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:837-52.
31. Conover CA, Ronk M, Lombana F, Powell DR. Insulin-like growth factor-binding protein-1 expression in cultured human bone cells: regulation by insulin and glucocorticoid. *Endocrinology* 1996;137:3295-301.
32. Suzuki K, Miyakoshi N, Tsuchida T, Kasukawa Y, Sato K, Itoi E. Effects of combined treatment of insulin and human parathyroid hormone (1-34) on cancellous bone mass and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 2003;33:108-14.
33. Williams JP, Blair HC, McDonald JM, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:646-51.
34. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.
35. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JJ, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201.
36. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006;17:1514-23.
37. D'Erasmus E, Pisani D, Ragno A, Raejntroph N, Vecchi E, Acca M. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res* 1999;31:271-3.
38. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915-20.
39. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181-8.
40. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-7.
41. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> Accessed 08 December 2012.
42. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82.
43. Dobnig H, Pischwanger-Solkner JC, Roth M. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355-63.
44. Achemlal L, Tellal S, and Rkiouak F. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol* 2005;24:493-6.
45. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, et al. Evaluation of the calcium content of diet by frequent self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991;58:99-103.
46. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
47. Bhattoa HP, Nagy E, More C, et al. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age. The HunMen Study. *Osteoporos Int* 2013;24:179-86.
48. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: A prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749-54.
49. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res* 2010;25:285-91.
50. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301-30.